

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

09/869,264

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
United States of America
in its capacity as elected Office

Date of mailing:

14 November 2002 (14.11.02)

International application No.:

PCT/JP01/03803

Applicant's or agent's file reference:

E5965-00

International filing date:

02 May 2001 (02.05.01)

Priority date:

Applicant:

AKI, Shinji et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

21 September 2001 (21.09.01)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

特許協力条約に基づく国際出願願書

E5965-00

原本 (出願用) - 印刷日時 2001年05月02日 (02.05.2001) 水曜日 12時05分41秒

| | | |
|-----------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | 受理官庁記入欄 | |
| 0-1 | 国際出願番号. | |
| 0-2 | 国際出願日 | |
| 0-3 | (受付印) | |
| 0-4 | 様式-PCT/R0/101 この特許協力条約に基づく 国際出願願書は、 右記によって作成された。 | PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.01.2001) |
| 0-5 | 申立て 出願人は、この国際出願が特許 協力条約に従って処理されるこ とを請求する。 | |
| 0-6 | 出願人によって指定された 受理官庁 | 日本国特許庁 (R0/JP) |
| 0-7 | 出願人又は代理人の書類記 号 | E5965-00 |
| I | 発明の名称 | カルボスチリル誘導体の製造法 |
| II | 出願人 | 出願人である (applicant only) |
| II-1 | この欄に記載した者は | 米国を除くすべての指定国 (all designated States except US) |
| II-2 | 右の指定国についての出願人で ある。 | 大塚製薬株式会社 OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 101-8535 日本国 東京都 千代田区 神田司町2丁目9番地 9, Kanda-Tsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japan |
| II-4Ja | 名称 | |
| II-4en | Name | |
| II-5Ja | あて名: | |
| II-5en | Address: | |
| II-6 | 国籍 (国名) | 日本国 JP |
| II-7 | 住所 (国名) | 日本国 JP |
| III-1 | その他の出願人又は発明者 | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-1-1 | この欄に記載した者は | 米国のみ (US only) |
| III-1-2 | 右の指定国についての出願人で ある。 | 安藝 晋治 AKI, Shinji 779-0118 日本国 徳島県 板野郡 板野町下庄字栖養173-1 173-1, Shimonosho Aza Sugai, Itanocho, Itano-gun, Tokushima 779-0118 Japan |
| III-1-4Ja | 氏名 (姓名) | |
| III-1-4en | Name (LAST, First) | |
| III-1-5Ja | あて名: | |
| III-1-5en | Address: | |
| III-1-6 | 国籍 (国名) | 日本国 JP |
| III-1-7 | 住所 (国名) | 日本国 JP |

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2001年05月02日 (02. 05. 2001) 水曜日 12時05分41秒

| | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| III-2 III-2-1 | その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-2-2 | 右の指定国についての出願人である。 | 米国のみ (US only) |
| III-2-4ja III-2-4en III-2-5ja | 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名: | 栗村 宗明 KURIMURA, Muneaki 770-0002 日本国 徳島県 徳島市 春日1丁目2-10 B102号 |
| III-2-5en | Address: | B102, 2-10, Kasuga 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0002 Japan |
| III-2-6 | 国籍(国名) | 日本国 JP |
| III-2-7 | 住所(国名) | 日本国 JP |
| III-3 III-3-1 | その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-3-2 | 右の指定国についての出願人である。 | 米国のみ (US only) |
| III-3-4ja III-3-4en III-3-5ja | 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名: | 西 孝夫 NISHI, Takao 771-0202 日本国 徳島県 板野郡 北島町太郎八須字外開2-28 |
| III-3-5en | Address: | 2-28, Tarohachizu Aza Sotobiraki, Kitajimacho, Itano-gun, Tokushima 771-0202 Japan |
| III-3-6 | 国籍(国名) | 日本国 JP |
| III-3-7 | 住所(国名) | 日本国 JP |
| III-4 III-4-1 | その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-4-2 | 右の指定国についての出願人である。 | 米国のみ (US only) |
| III-4-4ja III-4-4en III-4-5ja | 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名: | 南川 純一 MINAMIKAWA, Jun-ichi 772-0011 日本国 徳島県 鳴門市 撫養町大桑島字蛭子山88-3 |
| III-4-5en | Address: | 88-3, Muyacho Okuwajima Aza Ebisuyama, Naruto-shi, Tokushima 772-0011 Japan |
| III-4-6 | 国籍(国名) | 日本国 JP |
| III-4-7 | 住所(国名) | 日本国 JP |

| | | |
|------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| III-5 III-5-1 | その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-5-2 | 右の指定国についての出願人である。 | 米国のみ (US only) |
| III-5-4ja | 氏名(姓名) | 富永 道明 |
| III-5-4en | Name (LAST, First) | TOMINAGA, Michiaki |
| III-5-5ja | あて名: | 771-1346 日本国 徳島県 板野郡 上板町高磯310-6 |
| III-5-5en | Address: | 310-6, Takaiso, Kamiitacho, Itano-gun, Tokushima 771-1346 Japan |
| III-5-6 | 国籍(国名) | 日本国 JP |
| III-5-7 | 住所(国名) | 日本国 JP |
| III-6 III-6-1 | その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-6-2 | 右の指定国についての出願人である。 | 米国のみ (US only) |
| III-6-4ja | 氏名(姓名) | 福山 紀浩 |
| III-6-4en | Name (LAST, First) | FUKUYAMA, Norihiro |
| III-6-5ja | あて名: | 770-8040 日本国 徳島県 徳島市 上八万町中山17番地168 |
| III-6-5en | Address: | 17-168, Nakayama, Kamihachimancho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8040 Japan |
| III-6-6 | 国籍(国名) | 日本国 JP |
| III-6-7 | 住所(国名) | 日本国 JP |
| III-7 III-7-1 | その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-7-2 | 右の指定国についての出願人である。 | 米国のみ (US only) |
| III-7-4ja | 氏名(姓名) | 山本 明弘 |
| III-7-4en | Name (LAST, First) | YAMAMOTO, Akihiro |
| III-7-5ja | あて名: | 771-0130 日本国 徳島県 徳島市 川内町加賀須野463-30 |
| III-7-5en | Address: | 463-30, Kawauchicho Kagasuno, Tokushima-shi, Tokushima 771-0130 Japan |
| III-7-6 | 国籍(国名) | 日本国 JP |
| III-7-7 | 住所(国名) | 日本国 JP |

特許協力条約に基づく国際出願願書




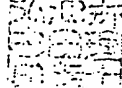
E5965-00

原本 (出願用) - 印刷日時 2001年05月02日 (02. 05. 2001) 水曜日 12時05分41秒

| | | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| IV-1 | 代理人又は共通の代表者、 通知のあて名 下記の者は国際機関において右 記のごとく出願人のために行動 する。 | 代理人 (agent) | |
| IV-1-1ja | 氏名 (姓名) | 浅村 皓 | |
| IV-1-1en | Name (LAST, First) | ASAMURA, Kiyoshi | |
| IV-1-2ja | あて名: | 100-0004 日本国 東京都 千代田区 大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 | |
| IV-1-2en | Address: | Room 331, New Ohtemachi Bldg., 2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004 Japan | |
| IV-2 | その他の代理人 | 筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent) | |
| IV-2-1ja | 氏名 | 浅村 肇; 歌門 章二; 池田 幸弘 | |
| IV-2-1en | Name (s) | ASAMURA, Hajime; KAMON, Shoji; IKEDA, Yukihiro | |
| V | 国の指定 | | |
| V-1 | 広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。) | EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国 である他の国 | |
| V-2 | 国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。) | CN KR US | |
| V-5 | 指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて 、規則4.9(b)の規定に基づき、 特許協力条約のもとで認められ る他の全ての国の指定を行う。 ただし、V-6欄に示した国の指 定を除く。出願人は、これらの 追加される指定が確認を条件と していること、並びに優先日から 15月が経過する前にその確認 がなされない指定は、この期間 の経過時に、出願人によって取 り下げられたものとみなされる ことを宣言する。 | | |
| V-6 | 指定の確認から除かれる国 | なし (NONE) | |
| VI | 優先権主張 | なし (NONE) | |
| VII-1 | 特定された国際調査機関 (ISA A) | 日本国特許庁 (ISA/JP) | |
| VIII | 照合欄 | 用紙の枚数 | 添付された電子データ |
| VIII-1 | 願書 | 6 | - |
| VIII-2 | 明細書 | 8 | - |
| VIII-3 | 請求の範囲 | 3 | - |
| VIII-4 | 要約 | 1 | e5965-00.txt |
| VIII-5 | 図面 | 0 | - |
| VIII-7 | 合計 | 18 | |

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2001年05月02日 (02.05.2001) 水曜日 12時05分41秒

| | 添付書類 | 添付 | 添付された電子データ |
|---------|-----------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-8 | 手数料計算用紙 | ✓ | - |
| VIII-16 | PCT-EASYディスク | - | フレキシブルディスク |
| VIII-17 | その他 | 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 | - |
| VIII-17 | その他 | 国際事務局の口座への振込みを証明する書面 | - |
| VIII-18 | 要約書とともに提示する図の番号 | | |
| VIII-19 | 国際出願の使用言語名: | 日本語 (Japanese) | |
| IX-1 | 提出者の記名押印 | | |
| IX-1-1 | 氏名(姓名) | 浅村 皓 |  |
| IX-2 | 提出者の記名押印 | | |
| IX-2-1 | 氏名(姓名) | 浅村 肇 |  |
| IX-3 | 提出者の記名押印 | | |
| IX-3-1 | 氏名(姓名) | 歌門 章二 |  |
| IX-4 | 提出者の記名押印 | | |
| IX-4-1 | 氏名(姓名) | 池田 幸弘 |  |

受理官庁記入欄

| | | |
|--------|----------------------------------------------------------|--------|
| 10-1 | 国際出願として提出された書類の実際の受理の日 | |
| 10-2 | 図面: | |
| 10-2-1 | 受理された | |
| 10-2-2 | 不足図面がある | |
| 10-3 | 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日) | |
| 10-4 | 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日 | |
| 10-5 | 出願人により特定された国際調査機関 | ISA/JP |
| 10-6 | 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない | |

特許協力条約に基づく国際出願願書

E5965-00

原本（出願用） - 印刷日時 2001年05月02日（02. 05. 2001）水曜日 12時05分41秒

国際事務局記入欄

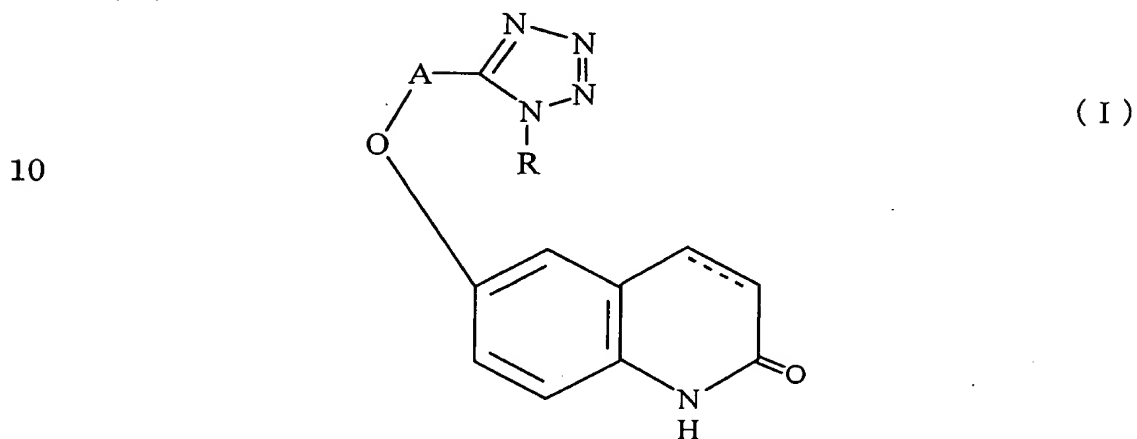
| | | |
|------|-----------|--|
| 11-1 | 記録原本の受理の日 | |
|------|-----------|--|

明 細 書

カルボスチリル誘導体の製造法

5 技術分野

本発明はカルボスチリル誘導体の新規な製造法、さらに詳しくは一般式 (I) :



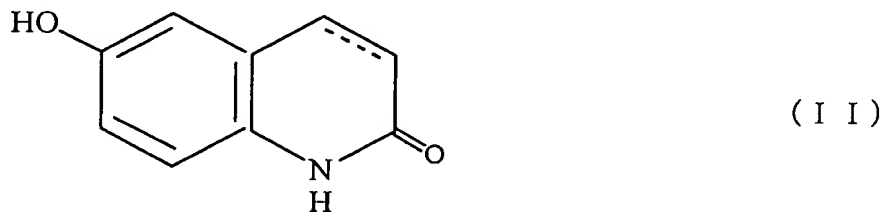
- 15 (式中、Aは低級アルキレン基、Rはシクロアルキル基、カルボスチリル骨格の3位および4位間の結合は一重結合または二重結合を示す)
で表されるカルボスチリル誘導体の新規な製造法に関する。

背景技術

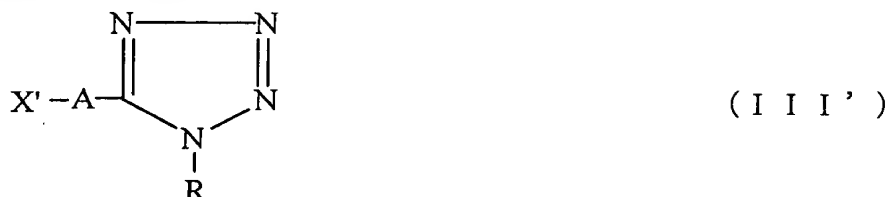
- 本発明の目的化合物である上記一般式 (I) で表される化合物は、抗血栓剤、
20 脳循環改善剤、消炎剤、抗潰瘍剤、降圧剤、抗喘息剤、さらにホスホジエステラーゼ阻害剤などとして有用であることが知られている (特開昭56-49378号公報、米国特許第4, 277, 479号公報を参照)。

一般式 (I) で表されるカルボスチリル誘導体は、従来、無機塩基または有機塩基の存在下、一般式 (I I) :

25



(式中、カルボスチリル骨格の3位および4位間の結合は前記に同じ)
 のカルボスチリル誘導体と一般式 (I I I') :



5

(式中、X' はハロゲン原子を示し、AおよびRは前記に同じ)
 のテトラゾール誘導体を反応させることにより製造されている (特開昭56-4
 9378号公報、米国特許第4,277,479号公報およびChem. Pharm. Bull. 31(4)1151-1157(1983)を参照)。

10 発明の開示

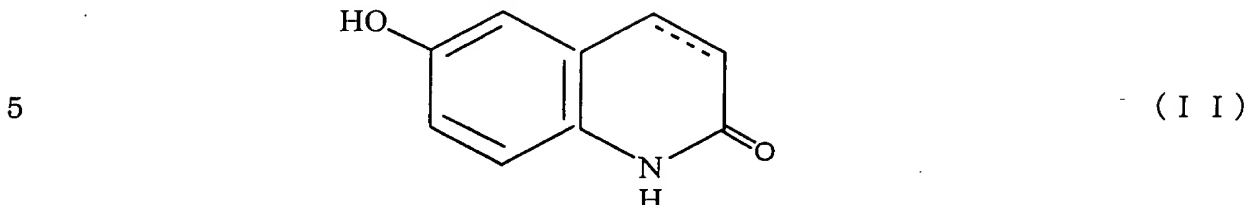
上記公知の方法では、一般式 (I I) のカルボスチリル誘導体の水酸基と一般
 式 (I I I') のテトラゾール誘導体が反応するだけでなく、一般式 (I I) の
 カルボスチリル誘導体の1位にも同時に一般式 (I I I') のテトラゾール誘導
 体が反応した化合物が得られ、一般式 (I) の化合物が50-74%程度の収率
 15 で得られるにすぎない。またこれが不純物として混合し、除去されにくいため、
 高純度の一般式 (I) の化合物を得るためには、煩雑な精製工程を必要としてい
 た。

本発明の一つの目的は安価に、しかも簡便な操作で、一般式 (I) で表される
 カルボスチリル誘導体を製造し得る方法を提供することである。本発明の他の目
 20 的は、一般式 (I) で表されるカルボスチリル誘導体を煩雑な精製工程を必要と
 せず、高収率、高純度にて製造する方法を提供することである。本発明のさらに
 他の目的は、上記一般式 (I) で表されるカルボスチリル誘導体の工業的に有利
 な製造法を提供することである。

本発明者らは、このような現状に鑑み、上記目的を達成すべく種々の研究を重
 25 ねてきた。その研究過程において、触媒として、相間移動触媒を用いた時、驚く
 べきことに、一般式 (I I) のカルボスチリル誘導体の水酸基と一般式 (I I
 I') のテトラゾール誘導体が反応した一般式 (I) の化合物が得られ、一般式
 (I) のカルボスチリル誘導体の1位と一般式 (I I I') のテトラゾール誘導
 体が反応した化合物はほとんど得られず、位置選択的に反応が進行し、本発明の

目的が達成されることを見出した。本発明はこのような知見に基づいて完成されたものである。

本発明によれば、一般式 (I I) :



(式中、カルボスチリル骨格の3位および4位間の結合は、一重結合または二重結合を示す)

で表されるカルボスチリル誘導体を、相間移動触媒の存在下に、一般式 (I I
10 I) :



(式中、Xはハロゲン原子またはハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基、A
15 は低級アルキレン基、Rはシクロアルキル基を示す)

で表されるテトラゾール誘導体と反応させることにより、目的とする一般式
(I) で表されるカルボスチリル誘導体が高収率、高純度で得られる。

本発明の方法によれば、一般式 (I I) のカルボスチリル誘導体の水酸基と一
般式 (I I I) のテトラゾール誘導体が選択的に反応し、目的とする一般式
20 (I) のカルボスチリル誘導体を工業的規模にて、安価に、しかも簡便な操作で、
高収率、高純度にて製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、前記一般式 (I) および (I I I) におけるAで示される
低級アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、テトラ
25 メチレン、2-エチルエチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2-メチル
トリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン基などの
炭素数1-6の直鎖または分子鎖状のアルキレン基を例示できる。それら低級
アルキレン基のうち、テトラメチレン基が特に好ましい。

また一般式 (I) および (I I I) におけるRで示されるシクロアルキル基と

しては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基などの炭素数3-8のシクロアルキル基を例示できる。それらのうち、シクロヘキシル基が特に好ましい。

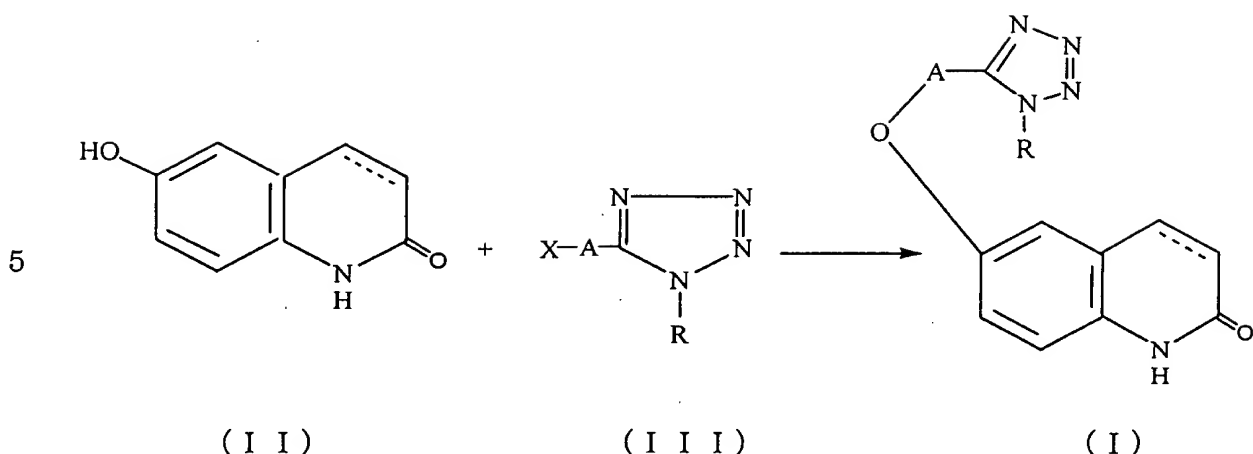
- 一般式 (I I I) におけるXで示されるハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子および沃素原子を例示でき、塩素原子が特に好ましい。

- 一般式 (I I I) の化合物において、Xで示されるハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基としては、具体的には低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基またはアラルキルスルホニルオキシ基等を例示できる。低級アルカンスルホニルオキシ基としては、具体的にはメタンスルホニルオキシ、
- 10 エタンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、ブタンスルホニルオキシ、tert-ブタンスルホニルオキシ、ペンタンスルホニルオキシ、ヘキサンスルホニルオキシ基等を例示でき、アリールスルホニルオキシ基としては、具体的にはフェニルスルホニルオキシ、4-メチルフェニルスルホニルオキシ、2-メチルフェニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、3-クロロフェニルスルホニルオキシ、 α -ナフチルスルホニルオキシ基等の置換もしくは未置換のアリールスルホニルオキシ基を例示でき、またアラルキルスルホニルオキシ基としては、具体的にはベンジルスルホニルオキシ、2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニルオキシ、4-メチルベンジルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロルベンジルスルホニルオキシ、 α -ナフチルメチルスルホニルオキシ基等の置換もしくは未置換のアラルキルスルホニルオキシ基を例示できる。Xで示される基のうち、ハロゲン原子が特に好ましい。

- 25 また一般式 (I) および (I I) におけるカルボスチリル骨格の3位および4位間の結合は、一重結合が特に好ましい。

つぎに、本発明の製法について反応式を用いてさらに詳しく説明する。

反応式-1



(式中、X, A, Rおよびカルボスチリル骨格の3位および4位間の結合は、前
10 記に同じ)

反応式-1において、一般式(II)の化合物と一般式(III)の化合物の
反応は、適当な溶媒中、相間移動触媒、さらに塩基性化合物の存在下に反応させ
ることにより行なわれる。ここで、使用される溶媒としては、反応に悪影響を与
えない不活性のものがすべて用いられ、例えば、水、メタノール、エタノール、
15 プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール等の
アルコール類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、
t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、
ジグリム等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、エチルイソブチル
ケトン等のケトン類、ベンゼン、o-ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、トル
20 エン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等
のエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキ
サメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等またはこれらの混合溶媒が
挙げられる。これらのうち、ベンゼン、o-ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、
トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類と水との混合溶媒または水単独が特に
25 好ましい。

塩基性化合物としては公知のものを広く使用でき、例えば、水酸化ナトリウム、
水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリ
ウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、
炭酸銀等の無機塩基、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、ナトリウムメチ

ラート、ナトリウムエチラート等のアルコラート類、酢酸ナトリウム等の有機酸金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) 等の有機塩基が挙げられる。これらのうち、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等の無機塩基が特に好ましい。

相間移動触媒としては、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムアイオダイド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、トリブチルメチルアンモニウムクロリド、トリブチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラペンチルアンモニウムクロリド、テトラペンチルアンモニウムブロミド、テトラヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルオクチルアンモニウムクロリド、メチルトリヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルメチルオクタデカニルアンモニウムクロリド、メチルトリデカニルアンモニウムクロリド、ベンジルトリプロピルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、フェニルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムクロリド等の炭素数1-18の直鎖または分枝鎖状のアルキル基、フェニル低級アルキル基およびフェニル基なる群より選ばれた基が置換した4級アンモニウム塩類、テトラブチルホスホニウムクロリド等の炭素数1-18の直鎖または分枝鎖状のアルキル基が置換したホスホニウム塩類、1-ドデカニルピリジニウムクロリド等の炭素数1-18の直鎖または分枝鎖状のアルキル基が置換したピリジニウム塩類を例示できる。これらのうち、テトラブチルアンモニウムクロリド等の炭素数1-18の直鎖または分枝鎖状のアルキル基が置換した4級アンモニウム塩が特に好ましい。これら塩類の塩形成イオンとしては、水酸イオン、硫酸水素イオン、ハロゲンイオンが好ましく、その中で塩素イオンが特に好ましい。該反応には、酸化による着色防止のため亜硫酸ナトリウム等を反応系内に添加してもよい。

該反応は、通常室温~200℃、好ましくは、50~150℃にて行なわれる。

反応時間は、通常1～10時間程度である。化合物(III)の使用量は、化合物(II)1モルに対して、通常少なくとも0.5モル、好ましくは0.5モル～1.5モル量使用するのがよい。塩基性化合物の使用量は、化合物(II)1モルに対して、通常1モル～5モル量使用するのがよい。相間移動触媒の使用量は、化合物(II)1モルに対して、通常0.1モル～1モル量、好ましくは、0.1モル～0.5モル量使用するのがよい。

上記の反応で得られる一般式(I)化合物は、通常の分離手段により容易に単離することができる。該分離手段としては、例えば、溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

実施例

つぎに実施例を挙げて本発明方法をさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

300ml容3径フラスコに、6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル10.00g、1-シクロヘキシル-5-(4-クロロブチル)-1,2,3,4-テトラゾール16.36g、炭酸カリウム10.16g、テトラブチルアンモニウムクロリド3.00g、亜硫酸ナトリウム0.05g、トルエン30mlおよび水50mlを入れ、8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却したのち、析出結晶をろ取し、水50mlで洗浄した。更に、この粗結晶を5℃に冷却した90%メタノール70ml中に加え、5℃で10分間攪拌洗浄した。この結晶をろ取し、ヌッチェ上で5℃に冷却した90%メタノール20mlで再び洗浄した。この結晶を乾燥し、無色針状晶の6-[4-(1-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル21.46g(95%)を得た。

純度：99.80%、m. p. : 158-159℃

なお、純度は以下の条件で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。

カラム：YMC Pack SIL A-002 (YMC社製)

移動相：ジクロロメタン／*n*-ヘキサン／メタノール＝20／10／1

検出器：UV、254nm

流速：0.90ml／分

保持時間：4.7分

5 実施例2

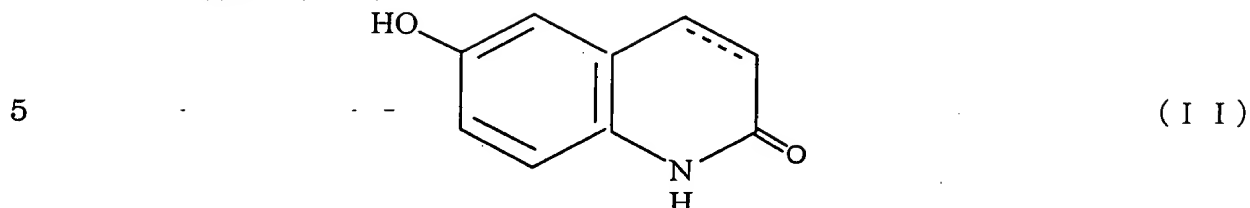
- 200ml コルベン中に、6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 12.00g、1-シクロヘキシル-5-(4-クロロブチル)-1,2,3,4-テトラゾール 19.60g、50%テトラブチルアンモニウムクロリド水溶液 8.20g、炭酸カリウム 12.20g、亜硫酸ナトリウム 0.60g、および水 60ml を仕込み、還流下に8時間加熱撹拌した。反応後室温に冷却し、析出した粗結晶を一旦濾取した。この結晶をメタノール (36ml)、次いで水 (60ml) で洗浄した後、再度200ml コルベン中に仕込み、メタノール (84ml) と共に2時間加熱還流した。得られた混合液を10℃まで冷却し、結晶を分別濾取した。これをメタノール (24ml)、次いで水 (24ml) で
- 15 洗浄した後、80℃で乾燥することにより、無色針状晶の6-[4-(1-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 23.84g (87.7%) を得た。

純度：99.89%、m. P. : 158-159℃

- 純度測定に用いた高速液体クロマトグラフィ (HPLC) の条件は実施例1に
- 20 同じである。

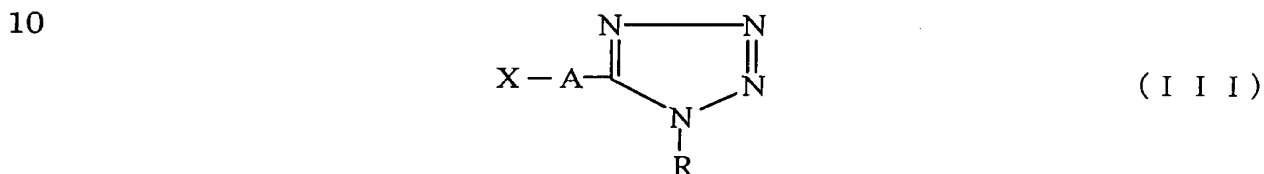
請求の範囲

1. 一般式 (I I) :



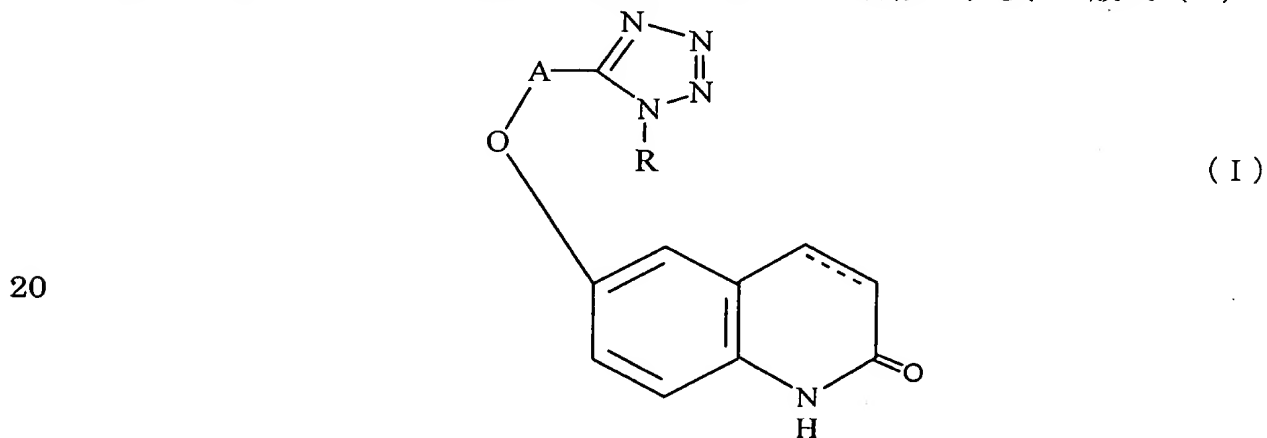
(式中、カルボスチリル骨格の3位および4位間の結合は、一重結合または二重結合を示す)

で表されるカルボスチリル誘導体を相間移動触媒の存在下、一般式 (I I I) :



(式中、Xはハロゲン原子またはハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基、Aは低級アルキレン基、Rはシクロアルキル基を示す)

15 で表されるテトラゾール誘導体と反応させることを特徴とする、一般式 (I) :



(式中、A、Rおよびカルボスチリル骨格の3位および4位間の結合は前記に同じ)

25 で表されるカルボスチリル誘導体の製造法。

2. 反応温度が、室温～200℃であり、溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われる請求項1に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

3. 反応温度が、50℃～150℃である請求項2に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

4. 使用される溶媒が、芳香族炭化水素類と水との混合溶媒または水単独であり、塩基性化合物が無機塩基である請求項2に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

5. 芳香族炭化水素類がベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、トルエン又はキシレンであり、無機塩基が炭酸カリウム、炭酸セシウム又は炭酸リチウムである請求項4に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

6. 一般式 (I I I) で表されるテトラゾール誘導体のXが、ハロゲン原子である請求項1に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

7. 一般式 (I I I) で表されるテトラゾール誘導体のXがハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基であり、その基が、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はアラルキルスルホニルオキシ基である請求項1に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

8. 一般式 (I I I) で表されるテトラゾール誘導体のXが、塩素原子である請求項6に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

9. 相間移動触媒が、炭素数1-18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル基なる群より選ばれた基が置換した4級アンモニウム塩類、炭素数1-18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が置換したホスホニウム塩類、又は炭素数1-18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が置換したピリジニウム塩類であり、これら塩類の塩形成イオンが、水酸イオン、硫酸水素イオン又はハロゲンイオンである請求項1に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

10. 相間移動触媒が、炭素数1-18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル基なる群より選ばれた基が置換した4級アンモニウム塩類であり、これら塩類の塩形成イオンが、ハロゲンイオンである請求項9に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

11. 相間移動触媒が、炭素数1-18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が置換した4級アンモニウム塩類である請求項10に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

12. 塩類の塩形成イオンが、塩素イオンである請求項10に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

13. 相間移動触媒が、テトラブチルアンモニウムクロリドである請求項 10 に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。
14. 相間移動触媒の使用量が、一般式 (I I) の 1 モルに対して 0. 1 モル～1 モル量である請求項 13 に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。
- 5 15. 相間移動触媒の使用量が、一般式 (I I) の 1 モルに対して 0. 1 モル～0. 5 モル量である請求項 14 に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。
16. 6 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) ブトキシ] - 3, 4 - ジヒドロカルボスチリルを製造するための請求項 1 に記載のカルボスチリル誘導体の製造法。

要 約 書

本発明は、抗血栓剤、脳循環改善剤、消炎剤、抗潰瘍剤等の医薬として有用な
 ことが知られているカルボスチリル誘導体 (I) を高収率、高純度で得るための
 5 新規な製法を提供する。カルボスチリル誘導体 (I) は、カルボスチリル誘導体
 (I I) とテトラゾール誘導体 (I I I) を相間移動触媒の存在下に反応させる
 ことにより製造される。

